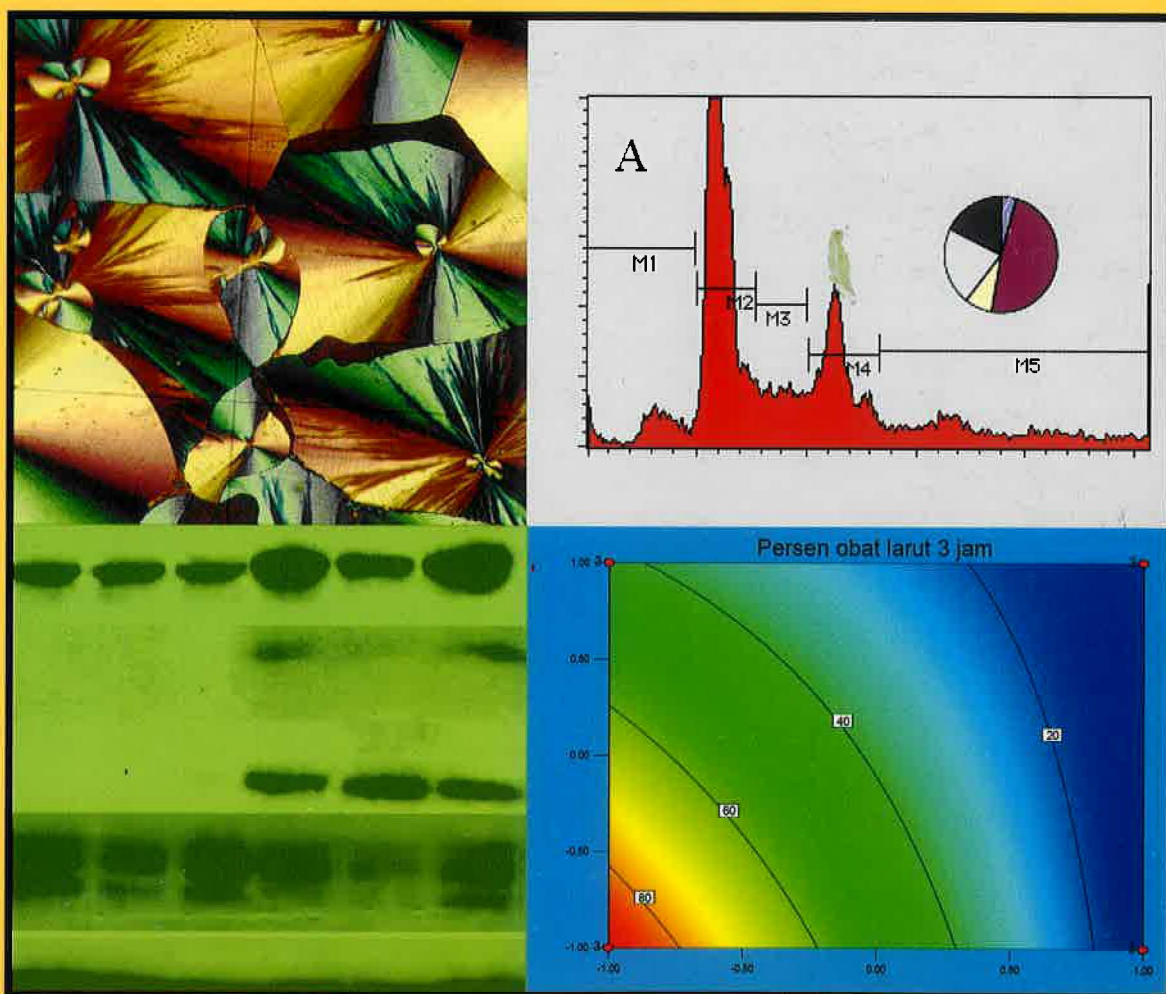




# JURNAL FARMASI INDONESIA





## **JURNAL FARMASI INDONESIA**

Terakreditasi  
Sesuai SK Dirjen Dikti  
No. 83/DIKTI/Kep/2009  
Tanggal 6 Juli 2009

Diterbitkan oleh Pengurus Pusat  
**Ikatan Apoteker Indonesia**  
Terbit 2 kali setahun

Jurnal Farmasi Indonesia adalah jurnal ilmiah resmi Ikatan Apoteker Indonesia. Isi Jurnal mencakup semua aspek dalam ilmu pengetahuan dan teknologi kefarmasian antara lain farmakologi, farmakognosi, fitokimia, farmasetika, kimia farmasi, biokimia, biologi molekuler, bioteknologi, farmasi klinik, farmasi komunitas, farmasi pendidikan, dan lain lain.

Jurnal mengundang makalah ilmiah dari teman sejawat, baik apoteker maupun bukan apoteker yang isinya dapat memacu kemajuan ilmu pengetahuan dan teknologi serta riset di bidang kefarmasian dan bidang-bidang lain yang berkaitan. Makalah dapat berupa laporan hasil penelitian atau telaah pustaka.

Jurnal Farmasi Indonesia dapat diperoleh di Sekretariat PP IAI atau Redaksi Jurnal Farmasi Indonesia

Harga Berlangganan:  
Rp. 100.000,- per tahun (2 Nomor)

### **Pemimpin Umum/ Penanggung Jawab**

Drs. M. Dani Pratomo, MM

### **Wakil Pemimpin Umum**

Drs. Wahyudi U. Hidayat, MSc.

### **Ketua Dewan Redaksi**

Prof. Dr. Ernawati Sinaga, MS

### **Wakil Ketua Dewan Redaksi**

Prof. Dr. Shirly Kumala, M.Biomed.

### **Anggota Dewan Redaksi**

Pharm.Dr. Joshita Djajadisastra, MS, PhD  
Drs. Azwar Daris, MKes.  
Dra. Chusun Hamli, MKes.  
Drs. Prih Sanianto, MSc.  
Dr. Arry Yanuar, Apt.

### **Mitra Bestari**

Prof. Dr. Umar Anggoro Jenie  
Prof. Lukman Hakim M.Sc, Ph.D  
Prof. Dr. Ibnu Gholib Gandjar, DEA  
Prof. Dr. Wahono Sumaryono, APU  
Prof. Dr. Elin Yulinah, Apt.  
Prof. Dr. Elly Wahyudin, Apt.  
Dr. Maksum Radji, M.Biomed.  
Dr. Chazali H. Situmorang, M.Sc

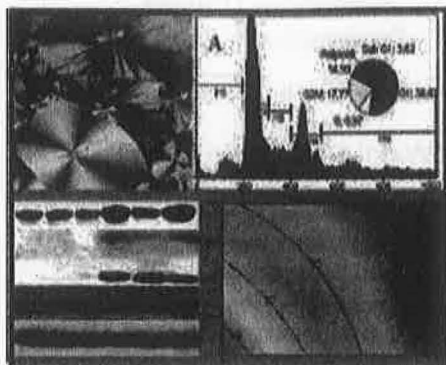
### **Sekretaris Redaksi**

Evita Fitriani  
Dani Rachadian

### **Alamat Redaksi/Penerbit**

Jl. Wijayakusuma No.17  
Tomang, Jakarta Barat  
Telepon/Fax 021- 5671800  
Email: jurnal@isfinational.or.id  
ersinaga2003@yahoo.com.sg

**Dipersembahkan Untuk Kemajuan  
Ilmu Pengetahuan dan Teknologi Kefarmasian  
di Indonesia**



## DAFTAR ISI

Efek Antidiabetes Herba Ciplukan (*Physalis angulata* Linn.) 166-171  
Pada Mencit Diabetes Dengan Induksi Aloksan  
**Afifah B. Sutjiatmo, Elin Yulinah Sukandar, Yulia Ratnawati,  
Suswini Kusmaningati, Asri Wulandari, Suci Narvikasari**

Aktifitas *Repellent* Nyamuk Lotion Kombinasi Ekstrak Batang 172-179  
*Vitex trifolia* L. dan *N,N*-diethyl-meta-toluamida  
**Mustanir, Marianne, Ikhsan Harifsyah**

Pentagamavunon-1 Menghambat Siklus Sel T47D Terinduksi 180-187  
Caspase Inhibitor Z-VAD-Fmk pada Fase G<sub>2</sub>-M  
**Muhammad Da'i, Supardjan A.M., Umar Anggara Jenle,  
Kawaichi M., Edy Meiyanto**

Profil Farmakokinetika Radiofarmaka Etambutol Bertanda 188-194  
Teknesium-99m Sebagai Sediaan Sidik Tuberkulosis  
**Hanafiah Wangsaatmadja, Nanny Kartini**

Optimasi Formula Tablet Lepas Lambat Ibuprofen 195-204  
**Fredy Sumargo dan Lannie Hadisoewignyo**

Peningkatan Laju Pelarutan Trimetoprim Melalui Metode 205-212  
Ko-Kristalisasi Dengan Nikotinamida  
**Erizal Zaini, Auzal Halim, Sundani N. Soewandhi, Dwi Setyawan**

Profil Penyimpanan Obat Di Puskesmas 213-222  
Wilayah Surabaya Timur Dan Pusat  
**Umi Athijah, I Nyoman Wijaya, Soemiati, Azza Faturrohmah,  
Arie Sulistyarini, Gesnita Nugraheni,  
Catur Dian Setiawan, Rofiah, Lidya Rahmah**

INDEKS PENULIS

INDEKS SUBJEK



## OPTIMASI FORMULA TABLET LEPAS LAMBAT IBUPROFEN

Fredy Sumargo, Lannie Hadisoewignyo

Fakultas Farmasi Unika Widya Mandala Surabaya

Korespondensi: Dr. Lannie Hadisoewignyo, Apt.

Fakultas Farmasi Unika Widya Mandala Surabaya, Jl. Dinoyo 42-44,  
Surabaya-60265, email: lanhadi@yahoo.com

### ABSTRACT

Ibuprofen was one type of antiinflammation drug that is often used so frequently in a day. Therefore, ibuprofen should be formulated in the form of sustained release tablet and find the optimum formula using factorial design. Factors used are a concentration of combination locust bean gum – xanthan gum matrix at 5% - 10% and concentration PVP K-30 at 3% - 5%. Preferred response Banakar follow the criteria was percent of dissolved drug in 3 hours at 25% - 50% and the percent of dissolved drug in 6 hours at 45% - 75%. The purpose of this study was to determine the effect of both factors and their interactions and get the optimum formula for the disposal of the following criteria Banakar. Concentration of combination xanthan gum-locust bean gum and concentration of PVP K-30 factor inhibit dissolved ibuprofen from tablets. While their interaction increase dissolved ibuprofen from tablet. Based on Design-Expert program optimization, optimum formula was obtained using a concentration of combination locust bean gum – xanthan gum matrix 7.58% and concentration of PVP K-30 3.09% would be result dissolved drug in 3 hours amounted to 49.3137% and dissolved drug in 6 hours amounted to 51.7607%.

**Keywords:** *ibuprofen, xanthan gum, locust bean gum, PVP K-30*

### ABSTRAK

Ibuprofen merupakan obat antiinflamasi yang digunakan dengan frekuensi penggunaan berulang kali dalam sehari. Oleh karena itu, ibuprofen perlu diformulasikan dalam bentuk lepas lambat dan dicari formula optimumnya dengan menggunakan metode *factorial design*. Faktor yang digunakan adalah faktor konsentrasi kombinasi matriks *locust bean gum* – *xanthan gum* pada konsentrasi 5% – 10% dan faktor konsentrasi PVP K-30 pada konsentrasi 3% - 5%. Respon yang dipilih mengikuti kriteria Banakar yaitu persen obat larut 3 jam 25 – 50% dan persen obat larut 6 jam 45 – 75%. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui pengaruh kedua faktor dan interaksinya serta untuk memperoleh formula optimum yang pelepasannya mengikuti kriteria Banakar. Faktor konsentrasi kombinasi matriks *locust bean gum* – *xanthan gum* dan faktor konsentrasi PVP K-30 menghambat jumlah ibuprofen yang larut. Interaksi kedua faktor meningkatkan jumlah ibuprofen yang larut. Berdasarkan program optimasi Design Expert diperoleh formula optimum menggunakan konsentrasi kombinasi matriks *xanthan gum-locust bean gum* 7,5775% dan konsentrasi PVP K-30 3,09%, menghasilkan persen obat terlepas 3 jam sebesar 49,3137% dan persen obat terlepas 6 jam sebesar 51,7607%.

**Kata kunci:** *ibuprofen, xanthan gum, locust bean gum, PVP K-30*

## PENDAHULUAN

Ibuprofen merupakan obat antiinflamasi non steroid (AINS) derivat asam propionat yang memiliki aksi farmakologi sebagai analgesik, antipiretik, dan antiinflamasi. Dosis ibuprofen yang digunakan untuk mengatasi reumatik adalah 0,4-1,8 g/hari. Absorpsi ibuprofen melalui lambung berlangsung cepat dan kadar maksimum dalam plasma dicapai setelah 1-2 jam. Waktu paruh ibuprofen dalam plasma sekitar 2 jam (7,8). Melihat waktu paruh ibuprofen yang pendek, maka ibuprofen perlu dikonsumsi 3-4 kali sehari agar kadarnya di dalam tubuh dapat dipertahankan. Bagi pasien dengan tingkat kesibukan yang tinggi atau pasien dengan usia lanjut, hal ini sering menyebabkan terjadinya faktor lupa minum obat. Oleh karena itu, ibuprofen dapat diformulasikan dalam bentuk tablet lepas lambat, untuk mengurangi frekuensi penggunaan obat dan meningkatkan kepatuhan pasien sehingga efektivitas pengobatan dapat lebih tercapai.

Tablet lepas lambat dapat dibuat dengan sistem monolitik atau sistem matriks, sistem reservoir, dan sistem pompa osmotik. Tablet lepas lambat dalam penelitian ini dibuat dengan sistem matriks, menggunakan matriks hidrofilik. Beberapa keuntungan sistem matriks hidrofilik yaitu konsep pembuatan yang sederhana, bahan tambahan pada umumnya murah dan aman, dapat digunakan untuk bahan obat dengan dosis besar, tererosi, tidak terjadi *ghost matrix*, mudah dibuat dengan menggunakan peralatan yang ada, dan memungkinkan untuk diperoleh perbedaan tipe profil pelepasan orde nol, orde satu, atau bimodal sesuai yang diinginkan (3).

Sistem matriks hidrofilik yang akan digunakan dalam penelitian ini adalah matriks kombinasi *xanthan gum-locust bean gum*. *Xanthan gum* merupakan suatu heteropolisakarida yang memiliki

berat molekul besar, diperoleh dari fermentasi karbohidrat oleh *Xanthomonas campestris*. *Xanthan gum* merupakan salah satu bahan yang digunakan sebagai matriks hidrofilik. *Locust bean gum* atau yang sering disebut dengan *carob bean gum* adalah suatu galaktomannan yang diperoleh dari hasil ekstraksi biji *Ceratonia siliqua*, merupakan heteropolisakarida yang terdiri dari gugus manosa dan galaktosa (6). Baik *xanthan gum* maupun *locust bean gum* tidak bisa membentuk gel bila berada sendiri, akan tetapi bila keduanya digabungkan akan terbentuk *crosslinking* yang menghasilkan gel yang kuat. Alasan pemilihan kombinasi kedua matriks ini adalah terbentuknya gel yang dapat menghambat pelepasan zat aktif bila terkena air. Selain itu, kedua matriks ini berasal dari alam sehingga lebih aman untuk dikonsumsi (4).

Pada penelitian ini akan dilakukan optimasi formula tablet lepas lambat ibuprofen menggunakan metode *factorial design* dengan dua faktor yaitu konsentrasi kombinasi *xanthan gum-locust bean gum* dan konsentrasi dari PVP K-30. Berdasarkan *factorial design*, didapatkan 4 formula, dengan kombinasi tingkat rendah dan tingkat tinggi dari kedua faktor tersebut. Untuk faktor konsentrasi kombinasi *xanthan gum-locust bean gum*, tingkat rendah yang digunakan 5% dan tingkat tingginya 10% dengan perbandingan jumlah *xanthan gum:locust bean gum* adalah 1:1. Untuk faktor konsentrasi PVP K-30, tingkat rendahnya 3% dan tingkat tingginya 5%. Respon yang digunakan adalah pola pelepasan obat yang sesuai dengan kriteria Banakar (2).

## METODE PENELITIAN

### Alat

Timbangan analitis (Sartorius tipe AI-500, Jerman), mesin cetak tablet *single punch* (model TDT, Shanghai,



China), alat uji kekerasan tablet (Erweka tipe TBH-220, Jerman), alat uji kerapuhan tablet (Erweka tipe TA-3, Jerman), alat uji disolusi tablet USP tipe II (Erweka tipe Dt-70, Jerman), spektrofotometer UV-VIS *single beam* (Hitachi tipe U-1100, Jepang), alat uji kadar air granul (Sartorius tipe MA-30, Jerman).

#### Bahan

Ibuprofen (Shasun Chemicals and Drugs Ltd), *xanthan gum* (Degussa, Jerman), *locust bean gum* (Degussa, Jerman), PVP K-30 (BASF Corporation, USA), Avicel PH 101 (Asahi Kasei Chemical Corp., Tokyo, Jepang), talkum (Sunplan Development Ltd., China), magnesium stearat (Peter Greven CV, Netherland), natrium hidroksida (pa, Sigma Aldrich, Jerman), dan kalium dihidrogen fosfat (pa, Sigma Aldrich, Jerman).

#### Cara kerja

*Pembuatan tablet ibuprofen*: Kombinasi matriks (*xanthan gum-locust bean gum*), Avicel PH 101, dan ibuprofen

dicampur hingga merata. Campuran tersebut ditambahkan dengan PVP K-30 yang telah dilarutkan dalam air pada konsentrasi tertentu (konsentrasi larutan PVP K-30 untuk tingkat rendah = 24%; tingkat tinggi = 40%), dicampur sampai terbentuk massa granul, diayak dengan pengayak *mesh* 16 dan dikeringkan dengan oven pada suhu 55 °C selama 1 jam. Granul kering diayak lagi dengan pengayak *mesh* 18, ditambahkan magnesium stearat dan talk yang jumlahnya telah direkonsiliasi dengan berat granul kering, dicampur merata dan dilakukan pengamatan sifat fisik granul. Campuran ditablet dengan bobot 600 mg per tablet. Pentabletan dilakukan dengan kekerasan yang sama pada semua formula.

*Pengamatan sifat fisik granul dan tablet*: Uji sifat fisik granul yang dilakukan adalah uji kadar air, waktu alir, sudut diam, dan indeks kompresibilitas. Uji sifat fisik tablet yang dilakukan adalah uji keragaman bobot tablet, uji kekerasan tablet, dan uji kerapuhan tablet.

Tabel 1. Komposisi Formula Tablet Lepas Lambat Ibuprofen

Bahan	Jumlah Bahan dalam Formula (mg)			
	F1	F2	F3	F4
Ibuprofen	400	400	400	400
<i>Locust bean gum</i>	15	15	30	30
<i>Xanthan gum</i>	15	15	30	30
Avicel PH 101	92	80	62	50
PVP K-30	18	30	18	30
Talk	54	54	54	54
Magnesium stearat	6	6	6	6
Total bobot tablet	600	600	600	600

#### Keterangan:

- F1 : Konsentrasi kombinasi matriks = 5%; konsentrasi PVP K-30 = 3%  
 F2 : Konsentrasi kombinasi matriks = 5%; konsentrasi PVP K-30 = 5%  
 F3 : Konsentrasi kombinasi matriks = 10%; konsentrasi PVP K-30 = 3%  
 F4 : Konsentrasi kombinasi matriks = 10%; konsentrasi PVP K-30 = 5%

**Penetapan kadar ibuprofen dalam tablet:** Diambil 30 tablet secara acak, kemudian ditimbang satu persatu 10 tablet dari 30 tablet, dan ditentukan bobot rata-ratanya. Kesepuluh tablet tersebut digerus sampai menjadi serbuk, ditimbang serbuk yang setara dengan 400 mg ibuprofen, dilarutkan dalam larutan dapar fosfat 0,2 M pH 7,2 dalam labu takar 100,0 mL, dikocok sampai homogen, kemudian disaring, hasil penyaringan pertama dibuang. Larutan dipipet sebanyak 1,0 mL dan dimasukkan ke labu takar 10,0 mL, kemudian ditambah larutan dapar fosfat 0,2 M pH 7,2 sampai garis tanda, dikocok homogen. Absorbansinya diamati pada panjang gelombang serapan maksimum dengan menggunakan alat spektrofotometer UV-VIS.

**Uji disolusi:** Uji pelepasan obat dari matriks dilakukan dengan menggunakan alat disolusi model apparatus II USP. Tablet dimasukkan ke dalam labu yang berisi larutan dapar fosfat 0,2 M pH 7,2 sebagai medium. Jarak pengaduk dayung dari dasar labu adalah 2,5 cm dan pengaduk dayung diputar dengan kecepatan 50 rpm. Volume medium yang digunakan adalah 900 ml. Suhu medium dijaga konstan pada  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ . Pengambilan sampel dilakukan pada menit ke 30, 60, 90, 120, 180, 240, 300, dan 360 sebanyak 5 ml. Setiap pengambilan sampel diganti dengan medium yang baru dengan jumlah yang sama dengan yang diambil sehingga volume medium selalu konstan. Lokasi pengambilan sampel pada media adalah pada daerah di tengah antara permukaan media dengan permukaan atas dayung dan jarak tidak kurang dari 1 cm dari dinding samping labu. Tiap sampel yang diambil dari media disolusi kemudian disaring, filtrat hasil saringan pertama dibuang, filtrat selanjutnya ditampung dan diamati dengan

spektrofotometer UV-VIS pada panjang gelombang serapan maksimum.

#### **Analisis data**

Pendekatan teoritis dilakukan terhadap mutu tablet ibuprofen yang meliputi keragaman bobot, kekerasan tablet, kerapuhan tablet, penetapan kadar bahan aktif, persen obat terlarut pada 3 jam, persen obat terlarut pada 6 jam, dan persen  $\text{DE}_{360}$ . Pendekatan teoritis ini dilakukan dengan mengacu pada persyaratan yang sudah ada pada literatur.

Pada pendekatan statistik, analisis yang digunakan adalah program statistik *Design Expert* (Stat Ease, Inc – Minneapolis). Keluaran dari program ini yaitu pengaruh faktor konsentrasi kombinasi *xanthan gum*-*locust bean gum* dan konsentrasi PVP K-30 dan juga interaksinya terhadap respon yang ditentukan. Selain itu ditetapkan formula optimum secara teoritis.

### **HASIL DAN PEMBAHASAN**

#### **Sifat fisik granul**

Hasil pengujian sifat fisik granul disajikan dalam tabel 2. Dari data yang terdapat pada Tabel 2 terlihat bahwa granul dari tiap formula telah memenuhi persyaratan sehingga dapat dilanjutkan ke proses pencetakan tablet.

#### **Sifat fisik tablet**

Hasil pengujian sifat fisik tablet disajikan dalam tabel 3. Hasil uji keragaman bobot menunjukkan bahwa kadar ibuprofen dalam 10 tablet terletak antara 85,0%-115,0% dengan simpangan baku relatif kurang dari 6,0% sehingga uji keragaman bobot telah memenuhi persyaratan Farmakope Indonesia IV. Granul dari semua formula dicetak dengan kekerasan yang sama. Tabel 3 menunjukkan bahwa kekerasan tablet berkisar pada 17 Kp dan hasil uji statistik terhadap kekerasan tablet menunjukkan tidak ada perbedaan

yang bermakna antar formula. Hasil uji kerapuhan tablet berkisar antara 0,16%-0,17% dan hasil uji statistik terhadap kerapuhan tablet menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna antar formula. Kadar ibuprofen dalam tablet pada tiap-tiap

formula juga mendekati 100% dan tidak ada perbedaan yang bermakna terhadap kadar ibuprofen dalam tablet sehingga bisa disimpulkan bahwa proses pentabletan telah berjalan dengan baik.

Tabel 2. Data Sifat Fisik Granul Ibuprofen

Mutu fisik yang diuji	F1	F2	F3	F4
Kelembaban granul (persen)	3,96 ± 0,14	3,90 ± 0,19	3,71 ± 0,18	3,67 ± 0,10
Waktu alir (detik)	9,80 ± 0,10	9,60 ± 0,10	9,90 ± 0,06	9,70 ± 0,06
Sudut diam (derajat)	31,80 ± 0,40	32,77 ± 0,25	32,10 ± 0,53	31,37 ± 0,45
Indeks kompresibilitas (persen)	17,33 ± 0,58	16,33 ± 0,58	16,67 ± 0,58	16,67 ± 1,15

Tabel 3. Data Sifat Fisik Tablet Ibuprofen

Formula	Purata Kekerasan Tablet (Kp)	Purata Kerapuhan Tablet (%)	Purata Kadar Ibuprofen (%)
F1	17,70 ± 0,43	0,17 ± 0,00	99,95 ± 0,19
F2	17,96 ± 0,05	0,16 ± 0,00	100,28 ± 0,84
F3	17,54 ± 0,37	0,16 ± 0,00	100,46 ± 0,42
F4	17,53 ± 0,16	0,16 ± 0,00	100,98 ± 0,99

### Hasil uji disolusi

Dari Tabel 4 dan Gambar 1 terlihat bahwa formula 1 tidak menunjukkan pelepasan obat yang lambat karena pada menit ke-30 jumlah obat yang terlepas sudah mendekati 100%. Proses melarutnya ibuprofen yang lambat terlihat pada formula 2, 3, dan 4. Formula 1 tidak bisa memperlambat melarutnya ibuprofen disebabkan karena konsentrasi kombinasi matriks dan konsentrasi PVP K-30 pada formula 1 jumlahnya paling rendah dibandingkan formula lain. PVP K-30 mudah larut dalam air sehingga mampu menarik air disekitarnya untuk masuk ke dalam tablet. Tapi karena jumlahnya sedikit, air yang ditarik juga tidak terlalu banyak sehingga matriks hanya terbasahi sedikit sehingga waktu yang

dibutuhkan untuk membentuk gel lebih lama. Karena konsentrasi kombinasi matriks yang digunakan kecil, maka kekuatan gel yang terbentuk lebih lemah dibandingkan formula lain.

Pelepasan ibuprofen yang paling lambat ditunjukkan oleh formula 4 dimana konsentrasi kombinasi matriks dan konsentrasi PVP K-30 yang digunakan jumlahnya paling besar dibandingkan dengan formula lain. Karena konsentrasi PVP K-30 yang digunakan paling banyak, jumlah air yang ditarik ke tablet akan semakin banyak sehingga kombinasi matriks lebih cepat terhidrasi dan lebih cepat membentuk gel. Karena konsentrasi kombinasi matriks yang digunakan jumlahnya paling besar, kekuatan gel yang terbentuk juga lebih kuat



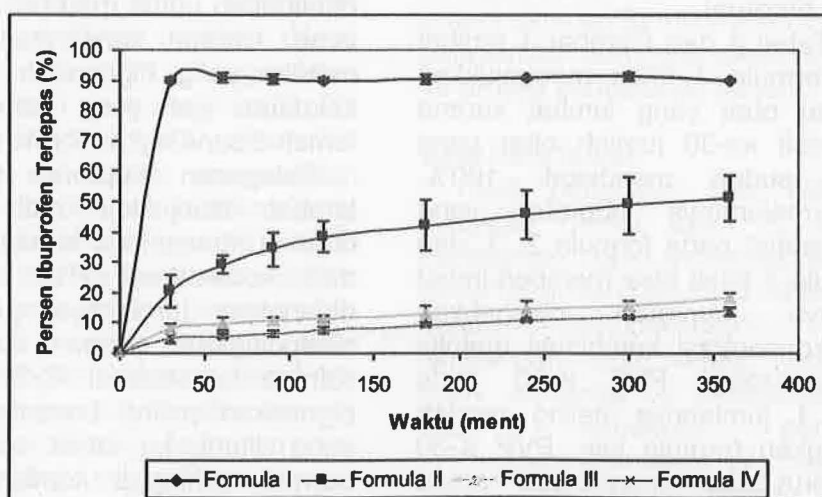
dibandingkan dengan formula lain sehingga ibuprofen lebih sulit terlepas dari tablet.

Kinetika pelepasan obat untuk masing-masing formula ditentukan berdasarkan persamaan untuk orde nol (persamaan garis lurus antara jumlah obat yang terlarut *versus* waktu) dan orde satu (persamaan Wagner),

dengan membandingkan koefisien korelasi yang didapat dari kedua orde tersebut (Tabel 5). Kinetika pelepasan pada formula 1 mengikuti orde nol, formula 2 mengikuti orde satu, dan pada formula 3 dan formula 4 mengikuti orde nol/orde satu karena koefisien korelasi dari kedua orde tersebut berdekatan.

Tabel 4. Persentase Ibuprofen Terlepas dalam Larutan Dapar Fosfat 0,2 M pH 7,2

Waktu (menit)	Persen Obat Terlarut (Rata-rata $\pm$ SD)			
	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4
30	90,05 $\pm$ 1,07	20,55 $\pm$ 5,38	8,23 $\pm$ 1,69	4,74 $\pm$ 1,78
60	91,01 $\pm$ 1,65	29,22 $\pm$ 2,89	9,65 $\pm$ 2,11	5,57 $\pm$ 0,89
90	90,30 $\pm$ 1,38	34,29 $\pm$ 5,53	10,49 $\pm$ 1,52	6,28 $\pm$ 0,99
120	90,05 $\pm$ 0,57	38,39 $\pm$ 5,27	11,28 $\pm$ 1,04	7,44 $\pm$ 0,97
180	90,34 $\pm$ 1,81	42,20 $\pm$ 8,40	12,91 $\pm$ 2,75	9,06 $\pm$ 0,26
240	90,72 $\pm$ 0,19	45,71 $\pm$ 8,28	14,25 $\pm$ 2,79	10,56 $\pm$ 0,52
300	91,18 $\pm$ 1,45	48,68 $\pm$ 9,23	15,63 $\pm$ 1,81	11,68 $\pm$ 0,61
360	89,95 $\pm$ 0,32	51,11 $\pm$ 7,68	18,35 $\pm$ 1,64	13,84 $\pm$ 1,46



Gambar 1. Kurva hubungan antara persentase ibuprofen terlepas dalam larutan dapar fosfat 0,2 M pH 7,2 *versus* waktu pengambilan sampel (menit)

Tabel 5. Model Pelepasan Obat

Model Pelepasan Obat	F1	F2	F3	F4
Orde 0	-0,0018 0,1177	0,3310 0,9436	0,1131 0,9946	0,1088 0,9979
Orde 1	-0,0001 -0,0387	-0,0013 -0,9649	-0,0003 -0,9940	-0,0003 -0,9979
Higuchi	0,0572 0,1457	8,5977 0,9819	2,7974 0,9852	2,6929 0,9892
Weibull	-0,1600 -0,4489	0,4416 0,9932	0,3258 0,9781	0,4551 0,9825
Korsmeyer-Peppas	0,0010 (Fickian) 0,1688	0,3524 (Fickian) 0,9881	0,3048 (Fickian) 0,9799	0,4359 (Fickian) 0,9835
Mekanisme Pelepasan yang Dominan	Erosi	Difusi	Erosi	Erosi
Kinetika Pelepasan Obat	Orde 0	Orde 1	Orde 0 / Orde 1	Orde 0 / Orde 1
Bentuk Grafik Pelepasan	Ekspontential	Ekspontential	Ekspontential	Ekspontential

Mekanisme pelepasan obat ditentukan berdasarkan koefisien korelasi antara persamaan Higuchi (persamaan garis lurus antara jumlah obat yang terlarut *versus* akar waktu) dan persamaan orde nol (persamaan garis lurus antara jumlah obat yang terlarut *versus* waktu). Lapidus dan Lordi (5) menyatakan bahwa hubungan antara banyaknya obat lepas dan waktu adalah linier bila pelepasan obat dikontrol oleh erosi matriks, sedangkan hubungan antara banyaknya obat lepas dan akar waktu adalah linier bila pelepasan obat dikontrol oleh difusi obat melewati matriks. Pada formula 1, 3, dan 4 mekanisme yang dominan adalah erosi sedangkan mekanisme difusi lebih dominan pada formula 2 (lihat Tabel 5).

Pelepasan obat juga ditinjau dari nilai *n* (Korsmeyer-Peppas) yaitu nilai eksponensial difusi. Semua formula

mengikuti perilaku Fickian yang artinya kecepatan difusi lebih lambat daripada kecepatan relaksasi dari matriks (lihat Tabel 5).

Dari perhitungan persamaan Weibull didapatkan nilai *b* untuk formula 1, 2, 3, dan 4 berturut-turut adalah -0,1600; 0,4416; 0,3258; 0,4551 (lihat Tabel V). Nilai *b* dari keempat formula  $\leq 1$  sehingga bentuk grafik pelepasannya adalah eksponensial yang artinya tidak ada *lag time* pada setiap formula.

#### Penentuan Formula Optimum

Menurut Banakar (6), persen obat terlepas yang diamati adalah pada 0,25D (3 jam) dan 0,5D (6 jam). Pada jam ke-3, obat yang terlepas berkisar 25,0% - 50,0 % dan pada jam ke-6 berkisar 45,0%-75,0%. Dari hasil perhitungan *design expert* didapatkan persamaan polinomial untuk persen obat terlepas 3 jam adalah:

$$Y = 38,64 - 27,63 X_a - 12,99 X_b + 11,08 X_a X_b \dots \dots \dots (1)$$

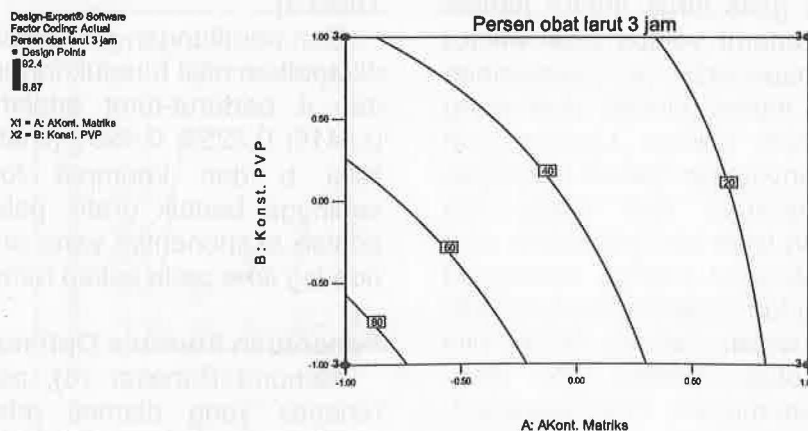
dan untuk persen obat terlepas 6 jam adalah:

$$Y = 43,13 - 27,03 X_a - 10,65 X_b + 8,40 X_a X_b \dots \dots \dots (2)$$

$X_a$  adalah tingkat faktor konsentrasi kombinasi matriks *xanthan gum-locust bean gum* dan  $X_b$  adalah tingkat faktor konsentrasi PVP K-30. Dari kedua persamaan polinomial tersebut dapat dilihat bahwa faktor konsentrasi kombinasi matriks *xanthan gum-locust bean gum* memiliki peran yang paling besar sebagai faktor yang menghambat lepasnya obat dibandingkan dengan faktor konsentrasi PVP K-30. Hal ini disebabkan karena *xanthan gum* dan *locust bean gum* adalah matriks yang bersifat hidrofilik dan ketika terkena air akan menghasilkan gel yang terbentuk dari *crosslinking* antara *locust bean gum-xanthan gum*. Gel yang dihasilkan sifatnya sangat kuat sehingga obat sulit keluar dari tablet. Konsentrasi PVP K-30 juga menghambat lepasnya obat karena PVP K-30 memiliki sifat hidrofilik dan mudah larut dalam air

sehingga ia mampu menarik air disekitarnya. Semakin cepat dan semakin banyak jumlah air yang ditarik, semakin cepat pula matriksnya terbasahi sehingga gel akan cepat terbentuk, dan penghambatan pelepasan obat segera terjadi. Akan tetapi faktor ini kurang dominan karena kombinasi matriks yang digunakan bersifat hidrofilik sehingga kombinasi matriks sendiri sudah dapat menarik air disekitarnya. PVP K-30 fungsinya membantu agar jumlah air yang ditarik semakin banyak sehingga kombinasi matriks lebih cepat terhidrasi. Interaksi dari kedua faktor meningkatkan pelepasan obat karena setelah PVP K-30 larut, akan terbentuk pori-pori (*channel*). Air akan masuk ke dalam tablet melalui pori-pori ini dan keluar sambil membawa ibuprofen yang terlarut. Karena gel yang dibentuk oleh matriks tidak bisa langsung terbentuk, maka pada menit-menit awal, air dapat keluar - masuk dengan bebas ke dalam tablet sambil membawa ibuprofen keluar.

Berdasarkan persamaan (1) diperoleh *contour plot* sebagai mana yang tampak pada gambar 2.



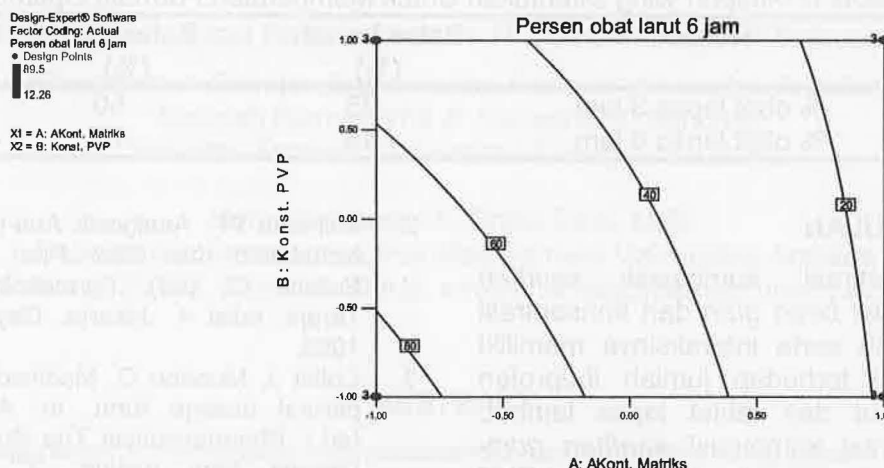
Gambar 2. *Contour plot* persen obat lepas 3 jam.

Ket: Sumbu x adalah konsentrasi kombinasi matriks dan sumbu y adalah konsentrasi PVP K-30.



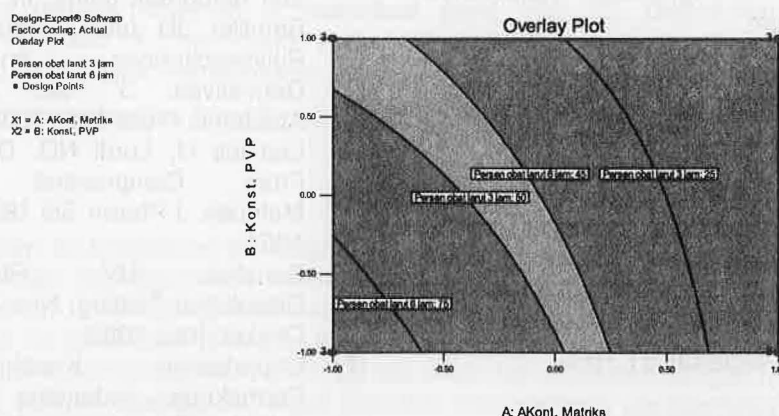
Berdasarkan persamaan (2) diperoleh *contour plot* sebagai mana yang disajikan dalam gambar 3. *Contour plot* dari masing-masing respon kemudian ditumpang tindihkan

(*superimposed*) sehingga akan didapatkan daerah optimumnya (daerah berwarna kuning) (Gambar 4).



Gambar 3. *Contour plot* persen obat lepas 6 jam.

Ket: Sumbu x adalah konsentrasi kombinasi matriks dan sumbu y adalah konsentrasi PVP K-30



Gambar 4. *Superimposed contour plot* persen obat lepas 3 jam dan 6 jam tablet lepas lambat ibuprofen

Daerah berwarna kuning menggambarkan prediksi daerah optimum formula tablet lepas lambat ibuprofen dengan respon yang diinginkan. Respon yang ditentukan untuk mendapatkan formula optimum tercantum pada Tabel 6.

Dari data tersebut, program *Design Expert* telah memilih titik optimum dengan prediksi memberikan hasil yang terbaik adalah titik dengan konsentrasi

kombinasi matriks pada tingkat 0,031 (setara dengan 7,58%) dan konsentrasi PVP K-30 pada tingkat -0,91 (setara dengan 3,09%). Pada titik tersebut persen obat yang lepas dalam 3 jam sebesar 49,31% dan persen obat yang lepas dalam 6 jam sebesar 51,76%.

Untuk membuktikan kesahihan persamaan yang didapat dilakukan uji perbandingan persamaan regresi linier dengan menggunakan uji F untuk

membandingkan hasil percobaan dan hasil secara teoritis. Setelah dilakukan uji persamaan regresi linier dengan menggunakan uji F, didapatkan  $F_{hitung} = 0,00003 < F_{tabel} 0,05 (1,15) =$

4,54 sehingga tidak ada perbedaan bermakna antara hasil percobaan dengan hasil teoritis sehingga persamaan yang didapatkan dianggap sah.

Tabel 6. Respon yang Ditentukan Untuk Memperoleh Formula Optimum

Respon	Batas bawah (%)	Batas atas (%)
% obat lepas 3 jam	25	50
% obat lepas 6 jam	45	75

## KESIMPULAN

Konsentrasi kombinasi *xanthan gum-locust bean gum* dan konsentrasi PVP K-30 serta interaksinya memiliki pengaruh terhadap jumlah ibuprofen yang larut dari tablet lepas lambat. Konsentrasi kombinasi *xanthan gum-locust bean gum* dan konsentrasi PVP K-30 menghambat larutnya ibuprofen dari tablet. Interaksi antara kombinasi *xanthan gum-locust bean gum* dan PVP K-30 meningkatkan melarutnya obat dari tablet.

Formula optimum dari tablet lepas lambat ibuprofen diperoleh dengan menggunakan konsentrasi kombinasi *xanthan gum-locust bean gum* sebesar 7,58% dan konsentrasi PVP K-30 sebesar 3,09% yang akan menghasilkan tablet dengan persen obat terlepas dalam 3 jam sebesar 49,31% dan persen obat terlepas dalam 6 jam sebesar 51,76%.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Reynolds J.F. Martindale: The Extra Pharmacopoeia. 28<sup>th</sup> ed. London: The Pharmaceutical Press; 1982.

2. Wilmana PF. Analgesik Anti-Inflamasi Nonsteroid dan Obat Pira. Dalam: Sulistia G. (ed). Farmakologi dan Terapi. edisi 4. Jakarta: Gaya Baru; 1995.
3. Collet J, Moreton C. Modified-release peroral dosage form. In: Aulton E (ed.). Pharmaceutical The Science of Dosage form design. 2<sup>nd</sup> edition. Leicester: De Montfort University Press; 2002.
4. Maier H, Anderson M, Karl C, Majaoun K. Guar, locust bean, tara and fenugreek gums. In: Whistler RL, Bemiller JN (eds.) Industrial Gums: Polysaccharides and Their Derivatives. 3<sup>rd</sup> ed. San Diego: Academic Press Inc.; 1993.
5. Lapidus H, Lordi ND. Drug Release From Compressed Hydrophilic Matrices. J Pharm Sci 1998; 57: 1292-1301.
6. Banakar UV. Pharmaceutical Dissolution Testing. New York: Marcel Dekker. Inc.; 1992.
7. Departemen Kesehatan RI. Farmakope Indonesia Edisi. IV. Jakarta: Departemen Kesehatan RI; 1995.
8. Kang KS, Pettitt DJ. Xanthan Gum. In: Whistler RL, Bemiller JN (eds.) Industrial Gums: Polysaccharides and Their Derivatives. 3<sup>rd</sup> ed. San Diego: Academic Press Inc.; 1993.